

MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (J P)	(19)[ISSUING COUNTRY] Japan Patent Office (JP)
(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)	(12)[GAZETTE CATEGORY] Laid-open Kokai Patent (A)
(11) 【公開番号】 特 開 2002-179562(P2002-179562A)	(11)[KOKAI NUMBER] Unexamined Japanese Patent 2002-179562(P2002-179562A)
(43) 【公開日】 平成 1 4 年 6 月 2 6 日 (2 0 0 2 . 6 . 2 6)	(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION] June 26, Heisei 14 (2002. 6.26)
(54) 【発明の名称】 安定な静注用無痛プロポフォル脂肪乳剤	(54)[TITLE OF THE INVENTION] Stable painless propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations
(51) 【国際特許分類第 7 版】 A61K 31/05 9/107 31/167 47/24 47/44	(51)[IPC 7] A61K 31/05 9/107 31/167 47/24 47/44
【 F I 】 A61K 31/05 9/107 31/167 47/24	[FI] A61K 31/05 9/107 31/167 47/24

47/44

47/44

【審査請求】 未請求

[REQUEST FOR EXAMINATION] No

【請求項の数】 5

[NUMBER OF CLAIMS] 5

【出願形態】 O L

[FORM OF APPLICATION] Electronic

【全頁数】 5

[NUMBER OF PAGES] 5

(21) 【出願番号】

(21)[APPLICATION NUMBER]

特 願
2000-379954(P2000-379954)Japanese Patent Application
2000-379954(P2000-379954)

(22) 【出願日】

(22)[DATE OF FILING]

平成 1 2 年 1 2 月 1 4 日 (2 0
0 0 . 1 2 . 1 4)

December 14, Heisei 12 (2000. 12.14)

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】

[ID CODE]

591040753

591040753

【氏名又は名称】

[NAME OR APPELLATION]

東和薬品株式会社

Towa Pharmaceutical, Inc.

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

山田 昇

Yamada, Noboru

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

大阪府門真市一番町 2 6 番 7 号

東和薬品株式会社中央研究所内

(72)【発明者】**(72)[INVENTOR]****【氏名】**

梶原 健一

[NAME OR APPELLATION]

Kajiwara, Kenichi

【住所又は居所】大阪府門真市一番町 2 6 番 7 号
東和薬品株式会社中央研究所内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72)【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

安田 均

[NAME OR APPELLATION]

Yasuda, Hitoshi

【住所又は居所】大阪府門真市一番町 2 6 番 7 号
東和薬品株式会社中央研究所内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(74)【代理人】****(74)[AGENT]****【識別番号】**

100060368

[ID CODE]

100060368

【弁理士】**[PATENT ATTORNEY]****【氏名又は名称】**

赤岡 迪夫

[NAME OR APPELLATION]

Akaoka, Michio

【テーマコード (参考)】

4C076

4C206

[THEME CODE (REFERENCE)]

4C076

4C206

【F ターム (参考)】

4C076 AA16 BB13 CC01 DD63

[F TERM (REFERENCE)]

4C076 AA16 BB13 CC01 DD63 EE53 FF56

EE53 FF56 FF67 GG41

FF67 GG41

4C206 AA01 AA02 CA16 GA31

4C206 AA01 AA02 CA16 GA31 NA08 ZA04

NA08 ZA04 ZA08

ZA08

(57) 【要約】**(57)[ABSTRACT OF THE DISCLOSURE]****【課題】**

静注用プロポフォール脂肪乳剤の副作用である注射時の血管痛を軽減するためリドカインを含んでいる脂肪乳剤の貯蔵安定性を高める。

[SUBJECT OF THE INVENTION]

In order to alleviate the angialgia at the time of injection which is the side reaction of the propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations, it raises the storage stability of the fat emulsion preparations containing a lidocaine.

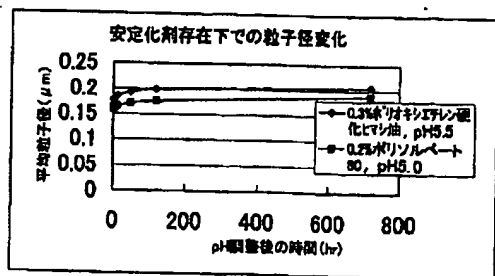
【解決手段】

プロポフォールを含んでいる油相成分にあらかじめリドカインを添加し、これを水中に乳化して乳化液を得る。安定化剤としてHLB10以上の界面活性剤をあらかじめ水相に添加するか、または乳化液へ後から添加し、安定化剤の存在下で乳化液のpHを3.0～6.5の範囲に調節する。

[PROBLEM TO BE SOLVED]

It adds a lidocaine to the oil-phase component including a pro fall beforehand, emulsifies this in the water and obtains emulsification liquid.

It adds beforehand 10 or more-HLB surface active agent to water phase as a stabilizer, or adds to emulsification liquid later, and adjusts pH of emulsification liquid in the range of 3.0-6.5 in the presence of a stabilizer.



Change in particle diameter under presence of stabilizer

平均粒子径: Average particle diameter

pH 調整後の時間: Time after pH adjustment

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油: Polyoxyethylene hydrogenated castor oil

ポリソルベート: Polysorbate

【特許請求の範囲】

【CLAIMS】

【請求項 1】

プロポールおよび無痛化に有効量のリドカインを含有する o/w 型エマルジョンよりなり、該エマルジョンは安定化剤として水相に含まれる HLB 10 以上の親水性界面活性剤の存在下 pH 3.0～6.5 に調節されていることを特徴とする安定な静注用無痛プロポフォル脂肪乳剤。

【CLAIM 1】

It comprises the o/w-type emulsion containing the effective dose of lidocaines for Propol and soothing, and this emulsion is adjusted to pH3.0-6.5 in presence of hydrophilic surface active agent of 10 or more HLB which is contained in a water phase as a stabilizer.

Stable painless propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations characterized by the above-mentioned.

【請求項 2】

最終濃度において、植物油 5～20 w/v%, リン脂質 0.5～5.0 w/v%, プロポフォル 0.5～2.0 w/v%, リドカイン 0.1～0.5 wt/v%, 安定化剤 0.05～0.

【CLAIM 2】

Fat emulsion preparations of Claim 1 containing 5 to 20 w/v% of vegetable oils, 0.5 to 5.0 w/v% of phospholipid, 0.5 to 2.0 w/v% of propofols, lidocaine 0.1-0.5 wt/v%, and stabilizer 0.05-0.5 wt/v% in a final concentration,

5 w t / v %を含んでいる請求
項 1 の脂肪乳剤。

【請求項 3】

非電解質等張化剤をさらに含ん
でいる請求項 2 の脂肪乳剤。

[CLAIM 3]

Fat emulsion preparations of Claim 2 which
contains the nonelectrolyte isotonicizing agent
further.

【請求項 4】

油性成分の平均粒子径が 0.3
μ m 以下である請求項 1 ないし
3 のいずれかの脂肪乳剤。

[CLAIM 4]

Fat emulsion preparations in any one of claims
1 thru/or 3 whose average particle diameter of
the oil-based component is 0.3 micrometer or
less.

【請求項 5】

植物油およびリン脂質よりなる
油相成分へあらかじめ所定量の
プロポフォルおよび無痛化有
効量のリドカインを溶解し、こ
れを水中に乳化した後乳化液へ
HLB 10 以上の親水性界面活
性剤の安定化有効量を添加する
か、またはあらかじめ前記界面
活性剤の安定化有効量を含んで
いる水中に乳化し、最後に乳化
液の pH を 3.0 ~ 6.5 に調
節することを特徴とする安定な
静注用無痛プロポフォル脂肪
乳剤の製造法。

[CLAIM 5]

It dissolves a predetermined amount of the
propofol and the lidocaine of the soothing
effective dose in the oil-phase component which
comprises vegetable oil and phospholipid
beforehand, after emulsifying this in the water,
it adds the stabilization effective dose of 10 or
more-HLB hydrophilic surface active agent to
emulsification liquid, or emulsifies in the water
which contains the stabilization effective dose of
said surface active agent beforehand,
finally it adjusts pH of emulsification liquid to
3.0-6.5.

The production of the stable painless propofol
fat emulsion preparations for intravenous
administrations characterized by the
above-mentioned.

【発明の詳細な説明】**[DETAILED DESCRIPTION OF THE
INVENTION]****【 0 0 0 1 】****[0001]**

【技術分野および背景技術】

本発明は、プロポフォールの静注用脂肪乳剤に関する。特に本発明は、該製剤の静注時に副作用として発現する血管痛を緩和するためリドカインを添加することによる製剤の不安定化を防止する技術に関する。

【0002】

プロポフォール（化学名 2, 6-ジイソプロピルフェノール）は、水に溶けない油溶性薬物であるため、脂肪乳剤として、静注用全身麻酔剤および近年は静注用鎮静剤として使用されている。この脂肪乳剤は速かな麻酔導入、速かな覚醒、覚醒後の吐き気、嘔吐等の不快感が少ない等の特徴を有し、外科手術に広く使用されており、近年は集中治療室等において鎮静目的にも使用されている。しかしながらプロポフォール脂肪乳剤には、静注時高い頻度で強い血管痛が発現する副作用が多く報告されている。W. Klemment, J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284 参照。

【0003】**[A technical field and background art]**

This invention relates to the fat emulsion preparations for intravenous administrations of a propofol.

Particularly this invention relates to the technique of preventing the destabilization of the tablet by adding a lidocaine in order to relieve the angialgia which expresses as a side reaction at the time of the intravenous administration of this tablet.

[0002]

Since it is the oil-soluble medicine which does not melt into water, the propofol (chemical-name 2,6- diisopropyl phenol) is used as a sedative for intravenous administrations as fat emulsion preparations the general anesthetic for intravenous administrations, and in recent years.

It has the characteristics, like these fat emulsion preparations have little displeasure, such as nausea after prompt anesthesia induction, prompt awakening, and awakening, and vomiting, it is widely used for the surgical operation, in the intensive care unit etc., it is used also for the sedation objective in recent years.

However, many side reactions that the strong angialgia expresses by high frequency at the time of an intravenous administration are reported to propofol fat emulsion preparations. Refer to W. Klemment, J.O.Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67:281 -284.

[0003]

この血管痛を緩和するため、4℃に冷却して静注する、塩酸リドカイン又はメシル酸ナファモスタットと混注する、投与数分前にフェンタニルなどの麻薬を静注するなどを含む各種方法が知られている。しかしながらこれら方法は単独で用いても十分な効果はなく、煩雑で簡便性に欠ける。このうち塩酸リドカインとの混注、具体的には市販1%プロポフォール乳剤9容量に対して1%もしくは2%塩酸リドカイン注射液約1容量を注射筒内で無菌的に混合し、速かに静注する方法が比較的簡便であり、かつ比較的良好的な血管痛軽減効果が得られることから、臨床的に最も一般的に採用されている方法である。しかしながら脂肪乳剤への塩酸リドカイン注射液の混合は乳剤の安定性を著しく害し、脂肪粒子が凝集して静脈内投与に適さない大きさまで粗大化するので、混合液は調製後速かに例えば30分以内に投与する必要がある。

【0004】

そのため無痛化のためリドカインをあらかじめ含んでいるが、長期間保存に安定な静注用プロポフォール脂肪乳剤の提供が望まれる。

In order to relieve this angialgia, various method including carrying out a mixed injection to the lidocaine hydrochloride or nafamostat mesylate which cools and carries out an intravenous administration to 4 degrees C, carrying out the intravenous administration of the narcotic, such as a fentanyl, several minutes before an administration, etc. is recognized.

However, even if it uses the these method independently, there is not sufficient effect, it is complicated and a simplicity is missing.

Among these, a mixed injection with the lidocaine hydrochloride, specifically, since the method of mixing 1%, or 2% lidocaine-hydrochloride injection about 1 capacity to commercial 1% propofol emulsion 9 capacity in a syringe aseptically, and carrying out an intravenous administration promptly, is comparatively simple and can obtain the comparatively good angialgia alleviation effect, it is clinically most generally adopted.

However, mixing of the lidocaine-hydrochloride injection to fat emulsion preparations injures the stability of the emulsion remarkably, since it coarsens to the size which fat particles aggregate and is not suitable for an intravenous administration, it is necessary to administer a mixed liquid within 30 minutes promptly after manufacture.

[0004]

Therefore, the lidocaine is beforehand included for soothing.

However, storage is expected provision of the stable propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations for a long period.

【 0 0 0 5 】

【本発明の概要】

本発明は上記要望を満たす。そのため本発明は、プロポフォルおよび無痛化のためのリドカインを含有するo/w型のエマルジョンを形成し、該エマルジョンは安定化剤として水相に含まれるHLB 10以上の親水性界面活性剤の存在下pH 3.0～6.5に調節されていることを特徴とする安定な静注用無痛プロポフォル脂肪乳剤を提供する。

【 0 0 0 6 】

【詳論】

前述したように、市販の静注用プロポフォル脂肪乳剤へ塩酸リドカイン注射液を混合すると乳剤の安定性が急速に失われることが以前から報告されている。E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818 参照。本発明者らの追試においても、市販1%プロポフォル乳剤に2%塩酸リドカイン注射液を1/10容量または1/20容量を添加混合すると、混合液の液性が酸性に変化し、それとともに乳剤の粒子径

[0005]

[SUMMARY OF THE INVENTION]

This invention fills the above-mentioned request.

Therefore, this invention forms the emulsion of the o/w type containing the lidocaine for a propofol and soothing, and this emulsion is adjusted to pH3.0-6.5 in presence of the 10 or more-HLB hydrophilic surface active agent which is contained in a water phase as a stabilizer.

It provides the stable painless propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations characterized by the above-mentioned.

[0006]

[Full discussion]

If a lidocaine-hydrochloride injection is mixed to the commercial propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations as mentioned above, it is reported from before that the stability of the emulsion is lost quickly.

Refer to E.E.M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51:815-818.

Also in the present inventors's supplementary examination, if a 1/10 capacity or a 1/20 capacity is add-mixed to 1% propofol emulsion of marketing, the liquid of a mixed liquid will vary 2% lidocaine-hydrochloride injection to it at the acidity, it admitted that the particle diameter of the emulsion also increased promptly.

60% of the lidocaine (in the case of a 1/10

が速かに増大することを認めた。この時添加したリドカインの60% (1/10容量の場合) 又は62.5% (1/20容量の場合) が水相中に存在した。図1は1/10容量添加した場合の粒子径の経時変化を示すグラフである。

【0007】

そのため製剤中のリドカイン最終濃度が0.05~0.25% (w/v) になるようにプロポフォルと共にリドカイン (遊離塩基を指す。他において同じ。) をあらかじめ油相成分に溶解し、これを乳化して乳剤としたところ、その時の乳剤のpHは8.0~8.5の範囲内にあり、乳剤の安定性は満足であった。しかし水相に存在する添加リドカインの割合は僅か10%程度に過ぎなかった。リドカインが乳剤の静注によって発現する血管痛を効果的に緩和するためにはその水相中の濃度が有効濃度に達していなければならないと考えられるので、pH調節によって油相成分へ添加したリドカインの水相中の存在割合 (分配率) を調べ、図2に示す結果を得た。これによるとpH7.0以上では水相中に存在する割合は添加量の50%以下であるのに対し、酸性側特にpH6.0以下では80%以上であ

capacity) added at this point and 62.5% (in the case of a 1/20 capacity) existed in the water phase.

FIG. 1 is a diagrammatic chart in which the variation in time course of the particle diameter at the time of carrying out 1/10 capacity adding is shown.

[0007]

Therefore, it is a lidocaine (referring to a free base. Same at elsewhere) in a propofol so that it may become 0.05 to 0.25% (w/v) of lidocaine final concentrations in a tablet.

It dissolves these in the oil-phase component beforehand, when this is emulsified and it is considered as the emulsion, pH of the emulsion at that time is within the limits of 8.0-8.5.

The stability of the emulsion was satisfactory.

However, the ratio of the adding lidocaine which exists in a water phase was only about 10%.

In order for a lidocaine to relieve effectively the angialgia which expresses by the intravenous administration of the emulsion, since it is thought that concentration in the water phase must reach effective concentration, it examined the abundance in the water phase of the lidocaine added to the oil-phase component by pH regulation (partition ratio), and obtained the result shown in FIG. 2.

According to this, the ratio of particularly the acidity side which exists in a water phase above pH7.0 was 80 % or more below in pH6.0 to being 50 % or less of an additional amount.

った。

【0008】

このpH調節した乳剤の保存安定性を調べるため、上の乳剤をpH5.5に調節し、室温で放置したところ乳剤の粒子径が経時的に増大し、24時間後には乳剤は油相と水相に相分離することがわかった。図3参照。

[0008]

In order to examine the storage stability of this emulsion that carried out pH regulation, it adjusts the upper emulsion at pH5.5, when it is neglected at room temperature, the particle diameter of the emulsion increases time-dependently, 24 hours afterward, it turned out that it carries out phase separation of the emulsion to an oil phase and a water phase.

Refer to FIG. 3.

【0009】

本発明者らは、乳剤のpHを酸性側に調節することによって生ずる安定性の低下は安定化剤の使用によって防止することができると考え、プロポール1w/v%, リドカイン0.2w/v%を含有する脂肪乳剤（基剤として大豆油10%含有）を調製し、これに各種界面活性剤を最終濃度0.15w/v%になるように加え、塩酸でpH5.5に調節した後室温で3時間放置した時の平均粒子径を測定し、表1に示す結果を得た。

[0009]

It thinks that it can prevent a decline of the stability which it produces when the present inventors adjusts pH of the emulsion to the acidity side by use of a stabilizer, and prepares the fat emulsion preparations (it contains 10% of soy bean oils as a base) containing Propol 1w/v% and lidocaine 0.2 w/v%, after, adjusting various surface active agents at pH5.5 with the hydrochloric acid in addition at this so that it may become the final concentration of 0.15 w/v%, it measures the average particle diameter when neglecting it at room temperature for 3 hours, it obtained the result shown in Table 1.

【0010】

表 1

pH5.5における安定化剤の効果：

[0010]

Table 1

Effect of the stabilizer in pH5.5 :

安定化剤	Stabilizer	HLB
HLB 粒子径 (μm)	Particle diameter (micrometer)	Effect
効果	-----	
無添加・無処理 (pH 8.4)	Additive-free and unprocessed (pH8.4)	
— 0.146	0.146	
無添加 (対照: pH 5.5)	Additive-free (control: pH5.5)	
— 3.906	3.906 *	
×		
ポリソルベート 80	Polysorbate 80	15
15 0.161	0.161	
○	○	
HCO-60 (ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油)	HCO-60 (Polyoxyethylene (60) hydrogenated castor oil)	14
14 0.190	0.190	
○	○	
ラウリル硫酸ナトリウム	Sodium lauryl sulfate	
40 0.153	40 0.153	
○	○	
塩化ベンザルコニウム	Benzalkonium chloride	
— 0.231	0.231 ○	
○		
モノヤシ脂肪酸ポリオキシ	Mono-coconut acid polyoxy	17
17 0.174	0.174 ○	
○		
エチレンソルビタン	Ethylene sorbitan	
15.5 0.168	0.168 ○	
○		
モノラウリン酸デカグリセリル	Mono lauric acid deca glyceryl	15.5
15.5 0.168	0.168	
○		

ポリオキシエチレン (15) オ	Polyoxyethylene (15)
1 6 0 . 1 6 5	16 0.165
○	○
レイルエーテル	oleyl ether
モノオレイン酸ソルビタン	Mono-oleic-acid sorbitan
8 . 6 3 . 5 9 9	8.6 3.599
×	*
セスキオレイン酸ソルビタン	Sorbitan sesquioleate
4 . 5 4 . 0 9 9	4.5 4.099
×	*
モノステアリン酸グリセリル	Glyceryl monostearate
4 . 0 3 . 1 0 5	4.0 3.105
×	*
モノオレイン酸オキシエチレ	Mono-oleic-acid oxy ethylene
9 . 5 3 . 3 2 2	9.5 3.322
×	*
ン (5) グリセリル	(5) glyceryl

【0011】

これらの結果から、安定化剤としてHLB 10以上の親水性（水溶性）界面活性剤が有効であることが明らかになった。確認のため安定化剤としてHLB 10以上の親水性界面活性剤を含んでいる乳剤において添加したリドカインが水相中に存在する割合に対するpHの影響を調べたところ、pH調節前（pH 8.3）において添加量の15%未満のリドカインが水相中に存在するに過ぎないが、pH 5.

[0011]

It became clear from these results that a ten or more-HLB hydrophilicity (water solubility) surface active agent is effective as a stabilizer. When the influence of pH with respect to the ratio that the lidocaine added in the emulsion which contains the ten or more-HLB hydrophilic surface active agent as a stabilizer for the check exists in a water phase is examined, the 15 % less lidocaine of an additional amount exists in a water phase before pH regulation (pH8.3). However, at pH5.5, 85 % or more of an additional amount existed in the water phase. By this invention, this means having come that it

5では添加量の85%以上が水相中に存在していた。このことは本発明により、乳剤の安定性に悪影響することなく水相中のリドカイン濃度を無痛化に有効なレベルに維持することがはじめて可能になったことを意味する。

【0012】

本発明の静注用プロポフォル脂肪乳剤は、所定量のプロポフォルおよびリドカインを予め溶解した油相成分を注射用蒸留水中に乳化し、これへ安定化剤を混合した後pHを3.0～6.5、好ましくは4.0～5.5の範囲内に調節することによって製造することができる。乳化後安定剤を添加する代りに、注射用蒸留水へ安定化剤をあらかじめ添加し、その中へ上記油相成分を乳化しても良い。いずれの場合でもpH調節時に安定化剤が存在することが必要である。

【0013】

静注用プロポフォル脂肪乳剤は市販されており、その製造法も公知である。本発明による脂肪乳剤の製造法は、油相成分へあらかじめリドカインを添加すること、乳化前の水相または乳化後の乳剤へ安定化剤を添加すること、および最後に乳剤のp

can perform maintaining lidocaine concentration in a water phase on a level effective in soothing for the first time, without carrying out a bad influence to the stability of the emulsion.

[0012]

The propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations of this invention emulsify the oil-phase component which dissolved the propofol and lidocaine of a predetermined amount beforehand in the water for injection, it is pH after mixing a stabilizer to this, 3.0-6.5

It can manufacture by preferably adjusting within the limits of 4.0-5.5.

Instead of adding an after-emulsification stabilizer, it adds a stabilizer to the water for injection beforehand, it is sufficient to emulsify the above-mentioned oil-phase component into it.

It is required for a stabilizer to exist at the time of pH regulation at any case.

[0013]

The propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations are marketed, the production is also public knowledge.

The production of the fat emulsion preparations by this invention can be based on the public knowledge method except for adding a stabilizer to the water phase before adding a lidocaine to the oil-phase component

H調節を行うことを除き、公知方法によることができる。

【0014】

油相成分の基剤は植物油である。精製大豆油が一般的であるが、綿実油、オリーブ油などの他の植物油を使用しても良い。油相成分はさら乳化剤を含む。この目的に使用される乳化剤は卵黄レシチンのような天然リン脂質が一般的である。レシチンは水に不溶であり、本発明において使用する安定化剤とは明らかに区別され、その機能を果たし得ない。リン脂質は植物油100重量部あたり5～50重量部使用される。リン脂質はプロポフォルおよびリドカインと共に必要あれば加温して植物油に溶解される。この油相成分を注射用蒸留水中に乳化した後、安定化剤としてHLB10以上の界面活性剤を乳化液へ加えるか、または予め安定化剤を溶解した注射用蒸留水中に前記油相成分を乳化する。最後に乳化液をpHを3.0～6.5へ調節して本発明の静注用プロポフォル脂肪乳剤が製造される。脂肪乳剤の脂肪粒子径は微小(0.3 μ m以下)でなければならないので、一旦粗乳化した後超高压乳化機等を用いて脂肪粒子をさらに微小化するのが好まし

beforehand, and emulsification, or the emulsion after emulsification, and performing pH regulation of the emulsion at the last.

[0014]

The base of the oil-phase component is a vegetable oil.

A purification soy bean oil is common.

However, it is sufficient to use other vegetable oils, such as cottonseed oil and olive oil.

The oil-phase component further contains emulsifiers.

The emulsifier used for this objective has common natural phospholipid like a yolk lecithin.

The lecithin is insoluble in water.

With the stabilizer which it uses in this invention, it distinguishes clearly, it cannot achieve its function.

5 to 50 weight-parts per 100 weight-parts of vegetable oils of phospholipid are used.

The phospholipid is dissolved in a vegetable oil with a propofol and a lidocaine, heating if needed.

After emulsifying this oil-phase component in the water for injection, it emulsifies said oil-phase component in the water for injection which added the ten or more-HLB surface active agent to emulsification liquid as a stabilizer, or dissolved the stabilizer beforehand. Finally, in emulsification liquid, it adjusts pH to 3.0-6.5, and the propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations of this invention are manufactured.

Since it must be micro (0.3 micrometer or less), once carrying out the rough emulsification of the

い。

fat particle diameter of fat emulsion preparations, it is desirable to miniaturize fat particles further using a supervoltage emulsification equipment etc.

【0015】

最終製品中の各成分の最終濃度は、植物油 5～20 w/v%, リン脂質 0.5～5.0 wt/v%, プロポフォル 0.5～2.0 wt/v%, リドカイン 0.1～0.5 wt/v%, 安定化剤 0.05～0.5 wt/v% が好ましく、典型的的には、植物油 10 wt/v%, リン脂質 1.2 wt/v%, プロポフォル 1.0 wt/v%, リドカイン 0.2 wt/v%, 安定化剤 0.2～0.3 wt/v% を含むであろう。乳剤は、等張化のためグリセリンのような非電解質等張化剤を含むことができる。

[0015]

Probably 5 to 20 w/v% of vegetable oils, phospholipid 0.5-5.0 wt/v%, propofol 0.5-2.0 wt/v%, lidocaine 0.1-0.5 wt/v%, and stabilizer 0.05-0.5 wt/v% of the final concentration of each component in a final product is desirable, and contains vegetable-oil 10 wt/v%, phospholipid 1.2 wt/v%, propofol 1.0 wt/v%, lidocaine 0.2 wt/v%, and stabilizer 0.2-0.3 wt/v% in typical.

The emulsion can contain a nonelectrolyte isotonicizing agent like glycerol for isotonicization.

【0016】

【実施例】

以下の実施例は例証目的であり、限定ではない。

[0016]

[EXAMPLES]

The following Examples are the illustration objectives.

It is not limitation.

【0017】

実施例 1

精製大豆油 25 g と精製卵黄レシチン (キューピー (株) 製) 3 g を 70℃ で混合し、さらに

[0017]

Example 1

It mixes 25g of purification soy bean oils, and the purification yolk lecithin (product made from Kewpie) 3g at 70 degrees C, it mixes Lidocaine

70℃で加温を続けながらプロポフォール (Cilag社製) 2.5gと、リドカイン (Sigma社製) 0.5gを混合し、油相成分を調製した。別に75℃に加温した注射用蒸留水213gと濃グリセリン5.5gを混合し、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油 (ニッコーケミカル社製HCO-60) 0.375gを加えて溶解した。この水溶液をホモミキサーで攪拌しながら上の油相成分を徐々に加え、粗乳化した。得られた粗乳化物を超高压乳化機 (日本BEE社製 Mini DeBEE) を用いて2500kg/cm²の圧力下3回循環させることにより微小乳剤を得た。この乳剤を10%乳酸によってpH5.5に調節し、目的とする静注用プロポフォール脂肪乳剤を得た。この製剤について室温における安定性試験を行い図4に示す結果を得た。pH調節後平均粒子径の経時変化は僅かであった。

【0018】

実施例2

実施例1の油相成分を、75℃に加熱した注射用蒸留水211gおよび濃グリセリン5.5gの混合液中に徐々に加え、ホモミキサーで攪拌しながら粗乳化した。この粗乳化物を上の超高

(made by Sigma) 0.5g with Propofol (made by Cilag) 2.5g, continuing a heating at 70 more degrees C, it prepared the oil-phase component.

It mixes 213g of water for injection and 5.5g of concentrated glycerins independently heated at 75 degrees C, it added 0.375g (HCO-60 by a Nikko chemical company) of polyoxyethylene (60) hydrogenated castor oil, and dissolved.

Stirring this aqueous solution by a homo mixer, it added the upper oil-phase component gradually, and carried out rough emulsification.

It obtained the micro emulsion by circulating the obtained rough emulsion 3 times under the pressure of 2500kg/cm² using a supervoltage emulsification equipment (Mini DeBEE by BEE of Japan).

It adjusts this emulsion at pH5.5 with lactic acid 10%, it obtained the target propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations.

It obtained the result which performs the test of the stability in room temperature about this tablet, and is shown in FIG. 4.

The variations in time course of the average particle diameter after pH regulation were few.

[0018]

Example 2

It added the oil-phase component of Example 1 to the mixed-liquid of distilled water 211 g for injection heated at 75 degrees C and concentrated glycerin 5.5g gradually and carried out rough emulsification, stirring by a homo mixer.

圧乳化機を用いて 2000 kg/cm^2 の圧力下4回循環させることによって微小乳剤を得た。この微小乳剤 100 ml に 10% ポリソルベート 80 水溶液 2.0 ml を加えた後、 0.1 N 塩酸にて $\text{pH} 5.0$ に調節し、目的とする静注用プロポフォル脂肪乳剤を得た。同様にを行った安定性試験の結果を図4に示す。 pH 調節後の平均粒子径の経時変化は僅かであった。

It obtained the micro emulsion by circulating this rough emulsion 4 times under the pressure of 2000 kg/cm^2 using the upper supervoltage emulsification equipment.

After adding 2.0 ml of polysorbate 80 aqueous solutions to 100 ml of this micro emulsion 10% , it adjusts at $\text{pH} 5.0$ with 0.1 N hydrochloric acid, it obtained the target propofol fat emulsion preparations for intravenous administrations. The result of the test of stability performed similarly is shown in FIG. 4.

The variations in time course of the average particle diameter after pH regulation were few.

【図面の簡単な説明】

【図1】

市販静注用プロポフォル脂肪乳剤へ 2% 塩酸リドカイン注射液を混合した時の粒子径の経時的変化を示すグラフ。

[BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS]

[FIG. 1]

The diagrammatic chart in which time-dependent change of the particle diameter when mixing a lidocaine-hydrochloride injection 2% to the Propofol fat emulsion preparations for commercial intravenous administrations is shown.

【図2】

あらかじめリドカインを油相成分に溶解した後乳化して得られるプロポフォル脂肪乳剤の水相中のリドカイン分配率と pH の関係を示すグラフ。

[FIG. 2]

The diagrammatic chart in which the lidocaine partition ratio in the water phase of the Propofol fat emulsion preparations obtained by emulsifying after dissolving a lidocaine in the oil-phase component beforehand, and the relation of pH are shown.

【図3】

安定化剤不存在下のプロポフォル脂肪乳剤の $\text{pH} 5.5$ における粒子径の経時的変化を示すグ

[FIG. 3]

The diagrammatic chart in which time-dependent change of the particle diameter in $\text{pH} 5.5$ of the Propofol fat emulsion preparations

ラフ。

of a stabilizer inexistence is shown.

【図 4】

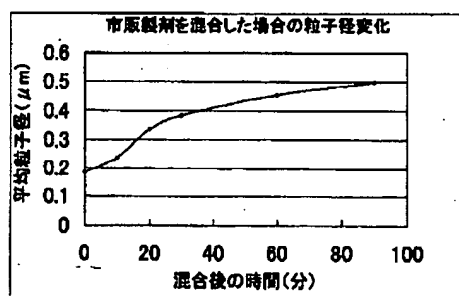
安定化剤存在下のプロポール
脂肪乳剤の pH 5.5 または 5.0
における粒子径の経時的変化
を示すグラフ。

【FIG. 4】

The diagrammatic chart in which
time-dependent change of pH5.5 of the Propol
fat emulsion preparations of a stabilizer
presence or the particle diameter in 5.0 is
shown.

【図 1】

【FIG. 1】



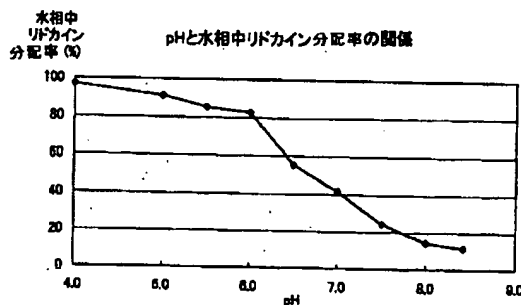
Change in particle diameter when mixing commercial formulation

平均粒子径: Average particle diameter

混合後の時間 (分) : Time after mixing (minute)

【図 2】

【FIG. 2】

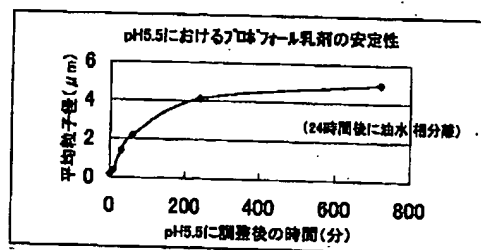


Relation of pH and lidocaine partition ratio in the water phase

lidocaine partition ratio in the water phase

【図 3】

[FIG. 3]



Stability of Propol emulsion in pH 5.5

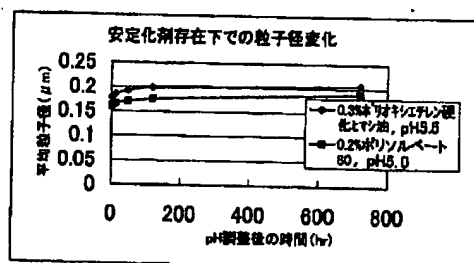
平均粒子径: Average particle diameter

pH 5.5 に調整後の時間 (分) : Time after adjustment to pH 5.5 (minute)

24 時間後に油水相分離: Separate oil water phase in 24 hours

【図 4】

[FIG. 4]



Change in particle diameter under presence of stabilizer

平均粒子径: Average particle diameter

pH 調整後の時間: Time after pH adjustment

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油: Polyoxyethylene hydrogenated castor oil

ポリソルベート: Polysorbate

THOMSON SCIENTIFIC TERMS AND CONDITIONS

Thomson Scientific Ltd shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Thomson Scientific translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.

Thomson Scientific Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our website:

["www.THOMSONDERWENT.COM"](http://www.THOMSONDERWENT.COM) (English)

["www.thomsonscientific.jp"](http://www.thomsonscientific.jp) (Japanese)